



DE SCHOONHEID VAN HET VERVAL

MARION DE JONG

DE SCHOONHEID VAN HET VERVAL

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-63-78

© Marion de Jong, oratiereeks Erasmus MC
23 maart 2007

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

DE SCHOONHEID VAN HET VERVAL

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht nucleaire biologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 23 maart 2007

door

MARION DE JONG

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

In de tijd dat hoogleraren zich nog een eigen chauffeur konden veroorloven, lang geleden dus, was er een hoogleraar die regelmatig lezingen hield. Op een avond was hij weer op weg naar een lezing en plotseling stelde zijn chauffeur in de auto een vraag. 'Professor', zei hij, 'Iedere keer als u een lezing houdt, zit ik in de zaal te luisteren. Ik heb uw verhaal nu zo vaak gehoord dat ik denk dat ik die lezing ook wel eens kan geven. Wat zou u ervan vinden als we vanavond de rollen eens zouden omdraaien?'. De professor was wel in voor een geintje en toen zij op de plaats van bestemming aankwamen, stelde de chauffeur zich voor als de professor en de echte professor ging achter in de zaal zitten. De chauffeur begon zijn verhaal en de professor moest toegeven dat de chauffeur het minstens zo goed deed als hijzelf en - als hij heel eerlijk was - misschien zelfs nog wel wat beter. Maar, dacht hij, straks komen de vragen en dan gaat het vast niet meer zo goed. Na afloop van de lezing waren er inderdaad vragen, maar de eerste vragen waren al vaker bij vorige lezingen gesteld, zodat de chauffeur daar prima raad mee wist. Toen kwam er echter een vraag waarvan ook de professor vond dat die zeker niet eenvoudig was. De chauffeur trok wat wit weg en er verschenen zweetdruppeltjes op zijn voorhoofd, maar plotseling klaarde zijn gezicht op en hij antwoordde: 'Dit is een heel lastige vraag, althans op het eerste gehoor, maar hij is eigenlijk heel eenvoudig, zo eenvoudig dat zelfs mijn chauffeur die daar achter in de zaal zit hem kan beantwoorden'.

Vanmiddag is het mijn voorrecht om u ook een vraag te stellen, op het eerste gehoor is dit misschien ook een lastige vraag, maar uiteindelijk zal het een niet zo moeilijk te beantwoorden vraag blijken:

Hoe kunnen verval en schoonheid met elkaar in verband gebracht worden?

Schoonheid en verval lijken op het eerste gezicht immers meer begrippen die een tegenstelling inhouden dan dat ze aan elkaar gerelateerd zijn. Als we echter verder kijken, komen we bijvoorbeeld in de natuur vele voorbeelden tegen van schoonheid tijdens verval, we zien schoonheid in het onomkeerbare verval in prachtige bloemen in een vaas, bomen met paddestoelen of mooi gekleurde bladeren in de herfst. En wat te denken van zeer oude gebouwen en beelden, zoals deze in een tempel op de Akropolis in Athene (Figuur 1)? Hoewel de vrouwenfiguren duidelijk hun beste tijd gehad hebben en in verval zijn, zijn ze nog steeds in staat bezoekers te bekoren. Tenslotte kunnen ook oudere mensen, ondanks het feit dat de zogenaamde tand des tijds heeft toegeslagen, van grote schoonheid zijn.



Figuur 1. Beelden op de Akropolis.

Vanmiddag wil ik in deze rede dieper ingaan op een aantal andere voorbeelden van verval die schoonheid herbergen. Omdat vele goede dingen bestaan uit drieën, heb ik voor deze rede ook 3 hoofdpunten.

Achtereenvolgens zullen we kijken naar **de schoonheid van het verval van**

1 - Radioactiviteit

2 - Kanker

3 - De Vrouw

Ik zal deze onderwerpen in vereenvoudigde terminologie met u doornemen, als eerbetoon aan de toehoorders die niet vertrouwd zijn met ons werk. Hier en daar bleek het niet mogelijk vaktermen te vermijden, ik hoop echter dat dit u er niet van zal weerhouden om het verhaal te volgen.

1 - Radioactiviteit

Waar denkt u aan bij het woord radioactiviteit? Mogelijk komen de volgende associaties bij u op:

- Gevaar en Rampen: denk maar aan Chernobyl en atombommen.
- Radioactiviteit is bovendien eng: je kunt het niet zien, ruiken of voelen.

Een van mijn doelen vandaag is om gedachten als deze die wellicht bij u opkwamen, te nuanceren door ook andere kanten van radioactiviteit te laten zien.

Belangrijk om te beseffen is allereerst: radioactiviteit is er altijd en overal; in de bodem, de lucht, etc., het is dus niet iets kunstmatigs. Zo is er bijvoorbeeld de kosmische straling, onzichtbare straling van hoge energie die uit de ruimte komt. Zonder ophouden 'bombardeert' deze straling onze planeet en onszelf. Daarnaast kennen we straling van natuurlijke stoffen in de aarde, onder meer vanuit mineralen aan het aardoppervlak en in de bodem. Drinkwater, zeewater en minerale waters bevatten ook radioactiviteit en dan is er nog de radioactiviteit in elk van ons: ook de mens is radioactief.

Voor experts is radioactiviteit één van de best bekende natuurlijke fenomenen: het is goed meetbaar en hanteerbaar. Juist daarom is ze ook zo goed inzetbaar voor vele toepassingen, in de geneeskunde en de industrie bijvoorbeeld.

Wat is radioactiviteit?

Om het verschijnsel radioactiviteit te begrijpen, moeten we een duik nemen in de kern van de materie. Radioactieve stoffen zijn opgebouwd uit atoom**kernen** die instabiel zijn, die a.h.w. te veel energie hebben. Daarom gaan deze kernen, zogenaamde radionucliden, spontaan in **verval**. Hier komen we dus voor het eerst het woord **verval** tegen. Tijdens dit proces van **radioactief verval** ontstaat energierijke straling.

De belangrijkste soorten radioactieve straling die we op onze afdeling Nucleaire Geneeskunde gebruiken zijn bètastraling en gammastraling.

- **Bètastraling** bestaat uit kleine deeltjes, namelijk elektronen. Deze deeltjesstraling wordt gebruikt voor therapie, omdat deze deeltjes cellen, bijvoorbeeld kankercellen in een tumor, kunnen beschadigen en doden.
- **Gammastraling** wordt ook vaak uitgezonden bij radioactief verval. Deze straling bestaat niet uit deeltjes, maar uit stralen van energie. Gammastralen dringen ver door in het omringende materiaal en kunnen dan ook na insluiting buiten het lichaam gedetecteerd worden met een gammacamera. Gammastraling wordt niet gebruikt voor therapie, maar voor diagnostiek.

Een ander belangrijk begrip dat ik aan wil halen m.b.t. radioactiviteit is **halfwaardetijd**. De halveringstijd of halfwaardetijd van een radionuclide is de tijd die verloopt totdat de helft van de oorspronkelijk aanwezige radioactieve atoomkernen

is vervallen, na ongeveer 10 halfwaardetijden is er dus nog maar ongeveer 1/1000 deel over van de oorspronkelijke hoeveelheid radioactiviteit. **Niets of niemand kan hieraan iets veranderen.** Halveringstijden lopen uiteen van fracties van seconden tot tienduizenden of zelfs miljoenen jaren. In de nucleaire geneeskunde toegepaste radionucliden hebben meestal een halfwaardetijd in de orde van minuten tot uren.

De vraag blijft:

wat hebben radioactiviteit en radioactief verval nu met schoonheid te maken?

Hiervoor richten we ons weer naar de kern van de zaak. Daarom gaan we het niet hebben over de bekendste associaties van radioactiviteit, de kernenergie of het afval, maar over een dagelijkse praktische toepassing:

radioactiviteit ten dienste van onze gezondheid.

Nucleaire Geneeskunde

Radioactiviteit komt, zoals we zojuist hebben gehoord, uit de **kernen** van atomen. Vandaar de naam nucleaire geneeskunde, nucleair komt van het woord nucleus, dat kern betekent. In België en Zuid-Afrika wordt de nucleaire geneeskunde daarom aangeduid met **kern**geneeskunde.

Gebruik van stoffen gekoppeld aan radionucliden die **gammastraling** uitzenden, laat na injectie in de patiënt een precieze beeldvorming toe van de concentraties van deze stoffen in afwijkingen die we zichtbaar willen maken. Bij nucleair geneeskundig onderzoek worden aan de patiënt de radionucliden **toegediend via injectie**, bij radiologisch röntgenonderzoek daarentegen niet, dan zendt de röntgenbuis de straling uit, die wordt vastgelegd op een röntgenfilm. Ondanks het feit dat in de nucleaire geneeskunde radioactieve stoffen worden ingespoten in het lichaam, loopt de patiënt geen hogere stralingsbelasting op dan bij röntgenonderzoek. Door koppeling van deze radionucliden aan stoffen die zich concentreren op en in bijvoorbeeld kankercellen, wordt bij wijze van spreken een zendertje in de tumor geplaatst dat met zeer grote gevoeligheid op afstand kan worden waargenomen en dat de aanwezigheid van een tumor in het lichaam weergeeft, zodat een **diagnose** mogelijk wordt. Voor deze diagnose gebruiken we scans gemaakt met behulp van gammacamera's, in Figuur 2 ziet u daar een aantal voorbeelden van.



Figuur 2. Voorbeelden van nucleaire scans (scintigrammen).

Dit is een van de belangrijke toepassingen in de nucleaire geneeskunde: het stellen van een diagnose door het maken van een scan, ofwel **diagnostiek**, met als doel het vaststellen of een patiënt een bepaalde ziekte heeft en zo ja, waar die gelokaliseerd is.

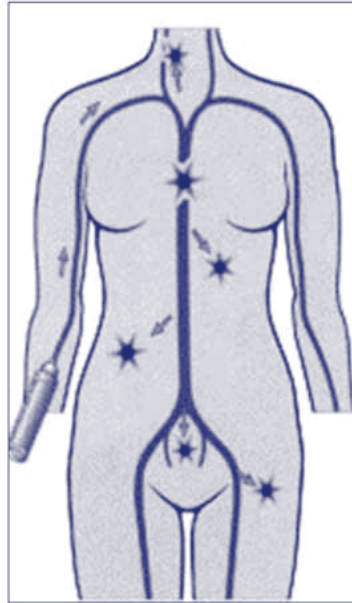
Nucleaire technieken bieden belangrijke voordelen ten opzichte van niet-radioactieve onderzoeksmethoden. Zo hebben deze technieken een zeer grote gevoeligheid, waardoor hele lage concentraties van deze radioactieve stoffen in het lichaam gedetecteerd kunnen worden, bovendien kunnen deze technieken het hele lichaam afbeelden en kan de radioactiviteit in een bepaald gebied kwantitatief bepaald worden, d.w.z. uitgedrukt in maat en getal.

Het is belangrijk te realiseren dat we in de nucleaire geneeskunde niet zozeer kijken naar **structuren of anatomie**, zoals in de radiologie waar CT en MRI toegepast worden voor dit doel. Nucleaire geneeskunde is gericht op het in kaart brengen van fysiologische processen, dus de **functie** van organen, bijvoorbeeld schildklier, nieren, urinewegen, longen, hersenen en hart. Verder worden veel onderzoeken op het gebied van kanker verricht.

We hebben al gezien dat er ook andere soorten straling dan gammastraling gebruikt kunnen worden in de nucleaire geneeskunde, bijv. de betastraling, die veel meer energie afgeeft aan de plaatsen in het lichaam waar het zich concentreert dan gammastraling. Hierdoor heeft de nucleaire medische wetenschap ook **behandelingen of therapieën** voor bepaalde ziekten, bijvoorbeeld tumoren, kunnen ontwikkelen. Hiervoor wordt dit type radioactiviteit aan stoffen verbonden die zich na injectie zullen concentreren in zieke of tumorcellen die we willen uitschakelen. Het is dus een aanval op deze cellen van binnenuit. Ik zal daar straks enkele voorbeelden van laten zien.

Wat is nu het mooie van dit type behandeling? Als een patiënt zich presenteert met een enkele afwijking of tumor, zal een operatie gepland worden om de tumor te verwijderen. Chirurgie geeft in dit geval verreweg de beste kans op curatie. Echter, in het geval van een niet-operabele of uitgezaaide tumor is een operatie met als doel de patiënt te genezen geen optie meer. Dan moet er gezocht worden naar een andere vorm van therapie. Nucleaire therapieën, waarbij de ingespoten tracers of spoorzoekers in de

tumorcellen zullen concentreren, hebben nu als sterke eigenschap dat de radioactiviteit niet alleen in de primaire of eerste tumor terecht komt, maar ook in de eventuele uitzaaiingen, zodat alle tumoren in het hele lichaam behandeld en aangepakt worden (Figuur 3).



Figuur 3. Nucleaire therapie: behandeling van primaire tumor en uitzaaiingen.

De kunst bestaat er natuurlijk in om de juiste stoffen te vinden en deze te koppelen met het juiste radionuclide, namelijk een stof die zich goed concentreert in de tumor en een radionuclide waarvan de aard van de straling en de halfwaardetijd ervan de doeltreffendheid van dit “wegstralen” van de zieke cellen optimaliseert en tegelijk de gevolgen ervan voor de nabij liggende gezonde cellen beperkt.

Nog even resumerend: in de nucleaire geneeskunde kunnen we afwijkingen zowel zichtbaar maken (**diagnostiek**) als behandelen (**therapie**).

Vaak kunnen we voor beide toepassingen een en dezelfde verbinding gebruiken. We maken eerst een scan na injectie van een stof gelabeld met een radionuclide dat gammastraling uitzendt. Door die scan kunnen we zien wat er aan de hand is en of de radioactiviteit zich goed concentreert in de tumor. Indien gewenst, kan diezelfde stof daarna gekoppeld worden aan een radionuclide dat betastraling uitzendt, zodat therapie gegeven kan worden. Deze interessante stoffen die zowel therapeutisch als diagnostisch gebruikt kunnen worden, noemen we daarom in het Engels wel **theranostics**. Ik zal u daar straks voorbeelden van laten zien.

In het bovenstaande zagen we dus de **schoonheid van het verval van radioactiviteit**, namelijk het mogelijk maken van **diagnostiek en therapie** in de nucleaire geneeskunde.

Hiermee wil ik het eerste punt: verval van radioactiviteit afsluiten, waardoor we aankomen bij ons tweede punt:

2 - Kanker

Van nucleaire geneeskunde naar nucleaire biologie

Het personeel van een afdeling Nucleaire Geneeskunde is doorgaans een gemêleerd gezelschap; mensen met een heel verschillende achtergrond zijn hier nodig vanwege de complexiteit van het vak. Onze staf alleen al bijvoorbeeld kent artsen, klinisch fysici, computerdeskundigen, een apotheker en radiochemici, om het hele traject van het radioactief maken van de toe te dienen stoffen in het lab tot en met de veilige en succesvolle toediening aan patiënten en het waarnemen en interpreteren van de resultaten te waarborgen. Verder hebben we ook 1 biochemicus/bioloog (ikzelf), en vanwege mijn leeropdracht – de nucleaire biologie – word ik tegenwoordig ook wel als nucleair bioloog aangeduid.

De leerstoel Nucleaire Biologie heeft als doel het **bestuderen** en **beïnvloeden** van biologische processen met behulp van specifieke **radioactieve stoffen**, ook wel tracers genaamd, en **nucleaire technieken** voor imaging en therapie. Een groot scala aan tracers is al beschikbaar of is in ontwikkeling om biologische processen in bijvoorbeeld hersenen, nier, hart, bloedvaten en tumoren zichtbaar te maken en te behandelen. Door middel van dit onderzoek kunnen we dus bijdragen aan het ontrafelen van al die biologische processen.

In het vervolg van mijn verhaal zal ik de nucleaire biologie niet steeds apart noemen naast de nucleaire geneeskunde, omdat ik de eerste zie als een onderdeel van de laatste, zoals onze preklinische onderzoeksgroep een onderdeel is van de afdeling Nucleaire Geneeskunde; het onderzoek wordt immers gevoed door of anticipeert op vragen uit de kliniek.

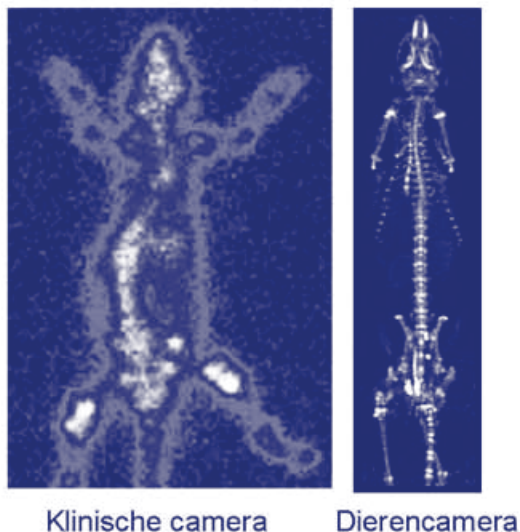
Het nucleair-biologisch wetenschappelijk onderzoek waaraan ik leiding mag geven binnen onze afdeling wordt uitgevoerd in de zogenaamde prekliniek. Het preklinisch onderzoek wordt verricht door een team van onderzoekers en analisten en omvat onder andere het onderzoek dat gebeurt voordat tracers kunnen worden toegediend aan de patiënt. We verrichten met name onderzoek aan radioactieve stoffen voor imaging en therapie **van tumoren**. Deze stoffen maken we radioactief en om ze verder te testen, gebruiken we microscopische coupes van tumoren, cellen in kweek en proefdieren, die we tegenwoordig ook heel mooi kunnen scannen, net zoals de patiënten. De data verkregen uit het preklinisch onderzoek maken een **vertaling** of **translatie** naar de uiteindelijk te verkrijgen data in de kliniek mogelijk, daarom wordt dit type onderzoek ook wel aangeduid met de term: **translationeel onderzoek**. Er wordt in de prekliniek ook meer fundamenteel onderzoek verricht op het gebied van imaging en therapie in het algemeen en op dat van tumor- en stralingsbiologie, waardoor op onze afdeling een continuüm bestaat van preklinisch fundamenteel en toegepast onderzoek tot en met de patiëntenzorg. Zowel PET als SPECT zijn bij uitstek geschikte instrumentaria in dit translationele onderzoek.

Dames en Heren, hierbij ben ik aangekomen bij enkele termen die uitleg behoeven en voor de rest van het verhaal belangrijk zijn:

PET en SPECT

In de nucleaire geneeskunde gebruiken we voor diagnostiek verschillende soorten camera's, waaronder PET- en SPECT-camera's met ieder hun eigen voor- en nadelen. Omwille van de tijd zal ik dit onderwerp niet verder uitdiepen.

Toepassing van PET/SPECT was tot voor kort voornamelijk gericht op de kliniek en minder op het preklinische onderzoek, vanwege de geringere resolutie ("scherpte") van de klinische systemen die voor kleine dieren niet geschikt was. De ontwikkeling van speciale dierencamera's met heel hoge resolutie en gevoeligheid, waarmee PET- en SPECT-studies met veel detail en steeds sneller verricht kunnen worden in kleine proefdieren, heeft hierin een zeer interessante ommekeer gebracht. Figuur 4 toont een voorbeeld van de verbetering van beeldkwaliteit door toepassing van een speciale dierenSPECT-camera versus een klinisch systeem. In de figuur ziet u 2 keer een scan van een rat die is ingespoten met een tracer die opgenomen wordt in de botten, op het plaatje rechts ziet u veel meer detail, waardoor betere, meer betrouwbare conclusies uit het onderzoek getrokken kunnen worden.



Figuur 4. Lutetium(Lu-177)chloridescan in een rat. Links opname met een klinische camera, rechts met een speciale dierencamera.



Inveon (PET)

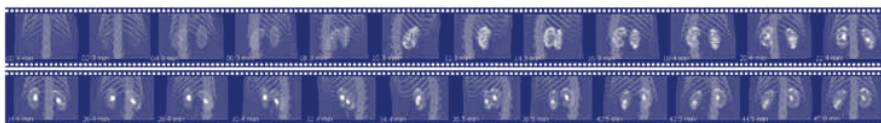


NanoSPECT



LinoView (SPECT)

Figuur 5. Dierencamera's (PET en SPECT) in het Erasmus MC.



Figuur 6. Nieropname en -uitscheiding van een tracer in een rat.

Op onze afdeling Nucleaire Geneeskunde zijn nu twee verschillende micro-SPECT camera's met sub-millimeter resolutie in gebruik genomen en tevens wordt dit voorjaar een micro-PET camera geïnstalleerd (Figuur 5). We hebben daarmee op dit gebied dan echt het neusje van de zalm in huis ten behoeve en versterking van ons onderzoek.

Een groot voordeel van deze camera's is dat we nu verschillende processen in 1 dier kunnen visualiseren en volgen in de tijd, dat levert een enorme besparing op van het aantal proefdieren benodigd voor dergelijke studies. In Figuur 6 ziet u bijvoorbeeld een filmpje van de nieropname en uitscheiding van een tracer in een rat, gedurende 45 minuten zijn 45 opeenvolgende scans gemaakt. Op deze manier kunnen we dit proces dus mooi en met veel detail volgen en kwantificeren in 1 dier, nieuwe tracers voor dit doel kunnen op deze manier ook heel snel getest worden. Verder kunnen we bijvoorbeeld de opname van een radioactief gelabelde stof in een tumor, de effecten van een behandeling op deze tumor en de effecten van die behandeling op de normale, gezonde organen volgen in hetzelfde dier. Door middel van dergelijke scans en filmpjes kunnen we onderzoeken hoe processen werken en als processen ongewenst zijn, wat er tegen

te doen is. Proefdiergebruik is hierbij helaas onontbeerlijk; met proefdieren kunnen allerlei goed gedefinieerde experimentele modellen van menselijke aandoeningen worden geconstrueerd waarin deze processen bestudeerd kunnen worden. Zoals reeds gezegd, zonder de hulp van deze camera's moesten we om dezelfde hoeveelheid data te verzamelen op ieder gewenst meetpunt steeds een groep dieren opofferen; met behulp van deze camera's kunnen we het gebruik van proefdieren enorm beperken. Voor het nierfilmpje dat ik liet zien zouden we zonder camera minstens 100 dieren moeten opofferen om dezelfde hoeveelheid data te verzamelen. Met hulp van de camera gebruiken we er vier, die overigens gewoon blijven leven, waardoor het proces zelf of ingrijpen in het proces verder gevolgd kan worden. Een ander voordeel van deze camera's is dat we nu in dieren dezelfde visualisatiemethoden kunnen gebruiken als in mensen, waardoor de resultaten van het preklinisch onderzoek gemakkelijker vertaald kunnen worden naar de klinische toepassing.

Molecular Imaging

Van PET en SPECT komen we dan terecht bij de zogenaamde **molecular imaging**, een vakgebied dat gedefinieerd kan worden als het zichtbaar maken van gebeurtenissen op cellulair of moleculair niveau in intacte organismen¹. Molecular imaging is een belangrijke ontwikkeling en het Erasmus MC heeft in haar onderzoekslandschap een duidelijke plaats ingeruimd voor onderzoek hieraan (Figuur 7).



Figuur 7. Molecular imaging in het Erasmus MC.

De nucleaire technieken PET en SPECT zijn hierin belangrijke pijlers. De oudste toepassing van molecular imaging, namelijk het zichtbaar maken en eventueel behandelen van schildklierkanker met behulp van jodiumisotopen, is hier een goed voorbeeld van. Een ander baanbrekend voorbeeld is het gebruik van somatostatine analoga en andere peptiden voor molecular imaging en therapie, het researchspeerpunt van onze afdeling. Dit werk heeft geleid tot succesvolle **wereldwijde** toepassing in patiënten met receptor-positieve tumoren.

Behalve PET en SPECT zijn ook bijvoorbeeld de radiologische technieken CT en MRI belangrijk in molecular imaging, waarbij opgemerkt kan worden dat PET en SPECT complementair gebruikt kunnen worden met CT en MRI. Deze laatste technieken missen de zeer hoge gevoeligheid van PET en SPECT, maar bieden een zeer hoge resolutie, het vermogen om details gescheiden af te beelden. Door de combinatie van beide, d.w.z. de fusie van de nucleaire en radiologische beelden, worden de sterke kanten van beide imagingmodaliteiten, namelijk functie-imaging met PET en SPECT versus anatomie-imaging met CT en MRI, ten volle benut. Vandaar dus ook het gebruik van de geïntegreerde zogenaamde multimodality camera's in zowel kliniek als prekliniek: SPECT/CT en PET/CT.

Animal Imaging Facility

We zagen al dat de combinatie van de verschillende visualisatietechnieken meerwaarde biedt in de molecular imaging. In samenwerking met onderzoekers van veel verschillende afdelingen binnen het Erasmus MC wordt momenteel hard gewerkt aan de opbouw van een centrale **Animal Imaging Faciliteit** (AIF) als onderdeel van het **Applied Molecular Imaging** programma in het **Erasmus MC (AMIE)**. De faciliteit heeft als **missie** de synergie van imagingtechnieken van verschillende afdelingen binnen bestaand onderzoek te verbeteren en nieuw onderzoek te initiëren. De nieuwe faciliteit zal de al aanwezige, maar verspreide (expertise van) imagingsystemen en beeldverwerking nu bij elkaar brengen, waardoor interactie tussen verschillende imagingtechnieken en fusie van beelden mogelijk is. Daarmee zal een basis ontstaan voor uitbreiding van expertise en versterking van de onderzoeksprogramma's op het gebied van de molecular imaging. Binnen dit AMIE-programma zal dus onderzoek worden uitgevoerd met verschillende imaging modaliteiten (MRI, PET, optical imaging, SPECT, CT, etc), die ieder hun sterke kanten hebben, waardoor het combineren ervan heel veel voordelen biedt. PET en SPECT zullen in dat gecombineerde imaging-geweld in de AIF zeker een grote rol spelen, omdat met PET en SPECT processen en cellulaire targets gevisualiseerd en gekwantificeerd kunnen worden op elke diepte in het lichaam, met de hoogste sensitiviteit en met een zeer goede link naar de klinische toepassing.

Door de combinatie van deze verschillende imagingmodaliteiten met de reeds bestaande speerpunten in het Erasmus MC, namelijk de grote reeds bestaande expertise m.b.t. de imagingmodaliteiten, de unieke aanwezigheid van diermodellen,

in het bijzonder muizenmodellen, en de sterke link tussen basaal, translationeel en patiëntgebonden onderzoek zal binnen het Erasmus MC een unieke infrastructuur voor molecular imaging onderzoek worden gerealiseerd. De komende jaren zal ik me er sterk voor inzetten om vanuit onze groep hieraan een significante bijdrage te leveren. De resultaten van het nucleair-biologische onderzoek zijn niet alleen toepasbaar in de nucleaire geneeskunde, maar ook van belang in de radiologie, urologie, neurologie, orthopedie, interne geneeskunde, immunologie, hematologie, heekunde, etc., afdelingen die profiteren van een molecular imaging en therapie component.

Hiermee zijn de contouren van molecular imaging en therapie zoals toegepast in de nucleaire biologie geschetst. Het vakgebied heeft de volgende kenmerken:

- Het bundelt veel verschillende terreinen, waaronder de geneeskunde, biologie, genomics, proteomics, proefdierkunde, radiochemie, techniek, stralingsfysica en computerkunde.
- Het is dus zeer breed en multidisciplinair, waardoor samenwerking tussen verschillende afdelingen en tussen wetenschappers met zeer verschillende achtergrond essentieel is.
- Het is jong en dynamisch.
- Het vakgebied is experimenteel, er valt nog veel te ontwikkelen, maar heeft ook een sterk translationeel karakter, d.w.z. dat resultaten uit de prekliniek snel vertaalbaar zijn naar toepassing in de kliniek.

Onderwijs

Gezien de impact van de SPECT- en PET-technologie, de radionuclidentherapie en natuurlijk van de molecular imaging in het algemeen, is ook onderwijs op het gebied van de nucleaire geneeskunde en biologie aan medische studenten en aan medisch specialisten van groot belang. Studenten dienen in hun curriculum kennis te maken met de mogelijkheden van molecular imaging en therapie voor onderzoek en patiëntenzorg. Op dit moment wordt door de afdeling Nucleaire Geneeskunde (te) weinig onderwijs gegeven aan de medisch studenten in Rotterdam. Dit wordt zeker niet veroorzaakt door onwil van onze kant, in het medisch curriculum is gewoonweg veel te weinig aandacht voor deze belangrijke en interessante ontwikkelingen en toepassingen. Studenten, die het vak dus niet kennen, zullen dan ook niet snel voor het wel aangeboden keuzeonderwijs van de afdeling kiezen; onbekend maakt immers onbemind. Wij zien het als een uitdaging om studenten die desondanks toch voor onze afdeling kiezen heel enthousiast weer van de afdeling te laten vertrekken en tot op heden is dat goed gelukt. Een onderwijsprogramma op het gebied van molecular imaging en therapie, waarbij vanuit de nucleaire biologie aandacht gegeven zal worden aan nucleaire instrumentatie en tracers en hun toepassingen in ziekte en gezondheid, is dan ook een van mijn doelen voor de komende jaren.

Nu zou ik graag een uitstapje willen maken naar het speerpunt van het onderzoek van onze afdeling en onderzoeksgroep:

Peptidenimaging en -therapie

De “peptide-receptor-imaging en radionuclide-therapie” maakt gebruik van radioactief gelabelde **peptiden**, dat zijn kleine eiwitjes, die heel specifiek binden aan hun **bindingsplaatsen, ofwel receptoren**, op cellen. Deze bindingsplaatsen of receptoren worden tijdens ziekteprocessen, en met name in tumoren, tot overexpressie gebracht op het celmembraan, dat wil zeggen dat er zeer veel van deze bindingsplaatsen aanwezig zijn in dergelijke afwijkingen, meer dan in normale organen^[2, 3]. We kunnen ons deze receptoren voorstellen als een soort slot op de cel. Alleen het precies passende peptide kan het slot openmaken, waardoor dat peptide de cel in kan en de radioactiviteit meeneemt. De tumorcel wordt door deze list radioactief t.b.v. diagnostiek en/of behandeling, afhankelijk van de gebruikte soort straling.

Op tumorcellen zitten, zoals gezegd, veel meer van deze receptoren dan op gezonde cellen. Van deze eigenschap van tumorcellen wordt dus gebruik gemaakt bij diagnostiek en behandelen van de tumoren met behulp van deze peptiden. Van somatostatine afgeleide peptiden hebben geleid tot succesvolle wereldwijde toepassing in patiënten met tumoren die receptoren voor deze peptiden hebben^[4-10]. Ze vormen hiermee een baanbrekend voorbeeld van molecular imaging en therapie. Ons onderzoek is de afgelopen jaren zeer succesvol geweest; verschillende nieuwe peptiden konden na preklinische evaluatie geïntroduceerd worden in de kliniek. Ook is een aantal succesvolle therapeutische studies gestart met deze peptide-analoga. De uitkomsten hiervan tonen dat de patiënten na behandeling langer leven en een betere kwaliteit van leven hebben^[6, 11]. De verwachting is dat deze vorm van radionuclide-therapie zal uitgroeien tot een nieuwe therapiemodaliteit voor kankerpatiënten.

Hier zien we dus het tweede voorbeeld **van schoonheid van verval**: in plaats van tumorgroei zien we na deze behandelingen juist **tumorverval** optreden, hetgeen natuurlijk precies is wat we met deze therapie beogen. Genezing van een hoog percentage van onze patiënten is het doel dat we ons voor ogen hebben gesteld voor de komende jaren, we hebben sinds de eerste therapieën flinke progressie gemaakt, maar we zijn er nog niet.

In het peptidenonderzoek richt onze onderzoeksgroep zich daarom op vergroting van de zogenaamde “therapeutische window”, de ratio of verhouding van de opname van radioactiviteit in tumor versus die in normale organen. Een grotere ratio zal leiden tot een betere therapeutische respons met als uiteindelijk doel genezing van nu nog ongeneeslijk zieke patiënten. Om een grotere therapeutische window te verkrijgen wordt ingezet op verdere ontwikkeling op 3 gebieden

- Verhoging van de tumoropname, bijvoorbeeld door ontwikkeling van nieuwe tracers met hogere receptoraffiniteit voor receptoren op verschillende tumoren of tracers met een gunstiger verdeling over het lichaam of door beïnvloeding van de kinetiek.

- Verhoging van tumoropname door toename van het aantal receptoren op tumoren door middel van bijvoorbeeld gentherapie.
- Combinatietherapie door middel van bijvoorbeeld peptiden plus chemotherapeutica, van verschillende peptiden, van verschillende radionucliden, of van peptiden met drugs die de opname in de nier beïnvloeden dan wel de stralingsgevoeligheid van de nier verlagen.

Op al deze drie gebieden hebben we al flinke progressie gemaakt¹²⁻²⁸. Naast de genoemde somatostatine-peptiden passen we op dit moment al andere radiopeptiden toe in de kliniek, zoals bombesine en gastrine-peptiden. Voor een aantal van deze stoffen is het preklinische onderzoek dus al afgerond. Dit heeft onze afdeling overigens naast nieuwe tracers ook patenten, artikelen en promoties opgeleverd, niet-onbelangrijke producten voor een onderzoeksgroep. In de prekliniek zijn we nu bezig met onderzoek aan andere interessante tracers die ook een betere opname in tumoren laten zien dan in gezonde organen²⁹⁻³³.

Concluderend, de hoop en de verwachting is dat we door middel van vergroting van de therapeutische window dus nog veel meer **de schoonheid van het verval van tumoren** mogen ervaren. Ons doel is dan ook dat we dan meer patiënten kunnen genezen, met name die patiënten voor wie nu geen andere wegen tot genezing beschikbaar zijn.

En dan nu een heel ander punt,

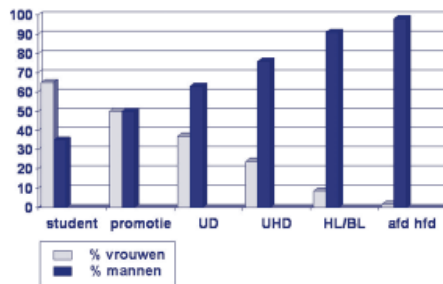
3 - De Vrouw

En dan niet de vrouw in het algemeen, maar vrouwen in de wetenschap. Dit is een onderwerp dat niet behoort tot mijn vakgebied. Mogelijk zijn mijn uitspraken over dit onderwerp dan ook ietwat gechargeerd of onvoldoende onderbouwd, het is echter een onderwerp waarvoor ik uw warme belangstelling hoop te wekken.

In de 20e eeuw hebben vrouwen flink moeten strijden voor erkenning als wetenschapper, sommige van hen deden dat met zeer groot succes. Heel bekend, met name in de nucleaire wereld, is Marie Curie, die zeer belangrijke ontdekkingen heeft gedaan op het gebied van radioactiviteit. Ze heeft ons begrip van energie en materie veranderd en een nieuwe periode van medisch onderzoek en behandeling geopend. Voor haar ontdekkingen ontving ze twee Nobelprijzen; hiermee was ze de eerste persoon ooit die 2 Nobelprijzen ontving. Naast zeer succesvol wetenschapper was ze bovendien moeder en echtgenote. Marie Curie was dus 100 jaar geleden al een geweldig rolmodel voor vrouwen als het gaat om de combinatie van wetenschap en privéleven.

Hoe staan we er vandaag de dag voor?

Uit de statistieken blijkt dat Nederland het slecht doet wanneer het gaat om het aantal vrouwelijke wetenschappers in de hogere posities en met name met betrekking tot het percentage vrouwelijke hoogleraren. In Europa doen alleen België, Duitsland en Malta het slechter op dit gebied. In Nederland is nu 9.9% van de hoogleraren vrouw. Het vorige kabinet streefde er naar om dat in 2010 15% te maken, dicht bij het huidige Europese gemiddelde van 15,5%³⁴. In Nederland stond vorig jaar helaas de Erasmus Universiteit helemaal onderaan wat betreft het percentage vrouwelijke hoogleraren en niet alleen het percentage vrouwelijke hoogleraren is laag, in het algemeen bleken vrouwelijke onderzoekers en klinici relatief ondervertegenwoordigd in de medische en wetenschappelijke top. De huidige verdeling (2006) van de percentages mannen en vrouwen in verschillende functies in het Erasmus MC is te zien in Figuur 8.



Figuur 8. Percentage mannen en vrouwen in verschillende functies in het Erasmus MC (2006).

Het goede nieuws hier is dat er een langzame verbetering zichtbaar is in vergelijking met enige jaren geleden. De hoofdconclusie blijft echter - en dat is een verhaal dat al enkele decennia wordt verteld - dat er te weinig vrouwen werkzaam zijn in de wetenschap, met name op de hogere posities. Het Erasmus Magazine sprak in dat verband in november vorig jaar zelfs van een winterdepressie.

Wat is de oorzaak van dit lage percentage vrouwen in de hogere functies? Is er minder aanbod van vrouwen? Dat is **niet** het geval, zoals we al zagen, studeerden de afgelopen jaren gemiddeld juist meer vrouwen dan mannen af aan de Nederlandse universiteiten. Zijn vrouwen dan misschien minder getalenteerd? Ook gebrek aan talent kan geen verklaring vormen: vrouwen hebben gemiddeld een hoger studierendement en studeren sneller af. Tot op heden is niet op grote schaal systematisch onderzocht wat de oorzaken zijn van het niet-doorstromen van vrouwen naar hogere posities. Waarschijnlijk bestaat het antwoord op dit gecompliceerde vraagstuk uit een combinatie van factoren. Mogelijke verklaringen kunnen zijn (zie interviews op www.lnvh.nl):

- Vrouwen haken vaak af na verloop van tijd. Meestal geven ze het onderzoek op vanaf het postdoctoraat, het cruciale moment waarop men werkelijk de “carrière” binnenstapt en waarop het erom gaat aanzien te verwerven en publicaties te realiseren om erkend te worden door zijn of haar gelijken. In deze belangrijke periode worden vrouwen vaak geconfronteerd met de veeleisende combinatie van werk en gezinsleven met alle gevolgen van dien. Overigens hoort u mij hier niet zeggen dat het opgeven van het werken in de wetenschap per definitie een foute keuze is, ik noem het alleen als mogelijke oorzaak van het lage percentage vrouwen aan de academische top.
- Vrouwen werken in Nederland vaker in deeltijd dan mannen³⁵.
- Vrouwen zijn te weinig zichtbaar op belangrijke momenten, ze hebben een hoger “afzeggehalte” vanwege de structurele overbelasting door genoemde combinatie van werk en privéleven.
- Vrouwen hebben vaak een minder uitgebreid netwerk, er zijn aanwijzingen dat daarom minder vanzelfsprekend aan vrouwen wordt gedacht bij invulling van richtinggevende posities. Vrouwen zijn dan ook vaak ondervetegenwoordigd in raden en commissies.
- Het volgende punt is wellicht minder voor de hand liggend, maar de beoordeling van het werk van vrouwen kan beïnvloed worden door stereotype opvattingen, vergelijkbaar met opvattingen over vrouwen en hun vermogen om een auto te besturen, waardoor vrouwen minder kansen krijgen dan mannen. Misschien denkt u dat dit soort opvattingen in een wetenschappelijke beoordeling geen rol speelt, maar uit onderzoek is aangetoond dat dergelijke opvattingen ook de wetenschappelijke beoordeling van het werk van mannen versus vrouwen kan beïnvloeden. Om hun carrière in goede banen te leiden, hebben wetenschappers

voortdurend behoefte aan en zijn ze afhankelijk van het oordeel van andere wetenschappers. Voor het verkrijgen van subsidies, financieringen en bepaalde functies wordt een onderzoeker of een onderzoekster geëvalueerd door zijn of haar 'gelijken'. Deze manier van evalueren berust op het idee dat onderzoekers zelf het meest geschikt zijn om hun gelijken te beoordelen. Hierbij wordt echter uitgegaan van de hypothese dat diegenen die evalueren zich kunnen losmaken van vooroordelen en dat ze een volledig objectief oordeel kunnen vellen. In 1997 werd in *Nature* een onderzoek gepubliceerd van twee Zweedse wetenschappers die de knuppel in het hoenderhok gooiden door een antwoord te zoeken op de vraag waarom mannen twee keer zo succesvol bleken bij het verwerven van een bepaalde subsidie van de Zweedse Raad voor Medisch Onderzoek dan vrouwen³⁶. Hiervoor maakten ze een analyse van de gebruikte evaluatiemethode en ze ontdekten dat de voorstellen van vrouwen stelselmatig kritischer beoordeeld werden en dat een man door de gebruikte evaluatiemethode twee keer meer kans maakte dan een vrouw om een dergelijke subsidie te bemachtigen. Een ander onderzoek op dit gebied is dat van Paludi en Bauer uit 1983³⁷. Zij lieten studenten een artikel beoordelen waarvan de auteur ofwel John McKay, ofwel Joan McKay ofwel J. McKay was. Door de mannelijke respondenten werd het zogenaamd door Joan geschreven artikel significant minder goed beoordeeld dan dat van John, in werkelijkheid las iedereen echter hetzelfde artikel. Deze onderzoeken wijzen er sterk op dat de beoordelaars de wetenschappelijke waarde van het artikel niet los konden zien van het geslacht van de persoon die beoordeeld werd. Als dergelijke discriminatie op grond van geslacht vaker voorkomt zou dit bij kunnen dragen aan het feit dat er nog steeds weinig vrouwen in de academische top zitten.

Deze ondervertegenwoordiging van vrouwen (zie interviews op www.lnvh.nl) in hogere wetenschappelijke functies kan in de toekomst zowel de kwaliteit als de vitaliteit van universiteiten ondermijnen, mogelijk zelfs leiden tot **verval**; hier zien we dus weer het woord **verval** terug komen.

Zover is het nog niet! De medewerkers van onze universiteiten, inclusief de medisch universitaire centra, doen hun werk zeer goed. De kwaliteit van het onderzoek in de universitaire medische centra in Nederland is hoog, de centra, en met name het Erasmus MC, hebben een hoge citatiescore en ze publiceren in de betere tijdschriften³⁸.

Echter, genoemde ondervertegenwoordiging van vrouwen:

- Impliceert een niet-optimaal gebruik van door de universiteiten zelf opgeleid talent;
- Is slecht voor de kwaliteit van het universitaire personeelsbestand, omdat vrouwen en mannen gemiddeld niet verschillen in wetenschappelijke capaciteiten³⁹, gebaseerd op de eerdere opmerking over studieresultaat en –rendement van vrouwen. Als een hoger percentage van de mannelijke dan van de vrouwelijke kandidaten uit een pool met gelijk aanbod van beide geslachten voor een functie

- wordt geselecteerd, resulteert dat in een suboptimaal personeelsbestand. Er worden dan namelijk per definitie ook minder getalenteerde mannen aangesteld;
- Studentes en promovenda ontberen een rolmodel voor hogere wetenschappelijke functies in hun directe omgeving. Vrouwelijke promovendi blijken dan ook lagere verwachtingen over hun kans op een hoogleraarschap te hebben dan mannelijke, hoewel ze evenveel ambities in die richting hebben;
 - De afwezigheid van vrouwen is slecht is voor de kwaliteit van onderwijs en onderzoek, zoals met opvallende eensgezindheid op Europees niveau geconcludeerd is. De kracht van diversiteit wordt onvoldoende benut en diversiteit gaat hand in hand met meer kwaliteit, innovatie en productiviteit, zo blijkt uit onderzoek;
 - Ten slotte wordt er, als gevolg van uitstroom door vergrijzing en een geringe aantrekkingskracht van universiteiten op jonge afgestudeerden, over een paar jaar een tekort aan hoger wetenschappelijk personeel verwacht. Onderbenutting van het vrouwelijk potentieel wordt daarmee een probleem dat universiteiten zich niet kunnen permitteren.

Waaruit bestaat nu de **schoonheid van dit mogelijk verval**?

Dat is het feit dat het tij gekeerd is. De winterdepressie trekt voorbij, de lente breekt aan! Er zijn vele initiatieven gaande om meer vrouwen door te laten stromen naar hogere posities. Ook de Raad van Bestuur van het Erasmus MC heeft besloten doorstroom van vrouwen naar wetenschappelijke topposities en medische topmanagementposities te gaan bevorderen. Hiervoor wil zij maatregelen nemen om vrouwelijk talent te herkennen, te behouden en te stimuleren. In de memo "Beleid doorstroom vrouwelijk talent" van 26 oktober 2006 worden de volgende maatregelen genoemd:

- Draagvlak creëren;
- Stimuleren, coaching: aan enkele vrouwen zal een programma aangeboden worden met workshops en een interne en externe coach;
- Informeren: het beleid voor ontwikkeling van talentvolle medewerkers en benoeming van hoogleraren zal niet worden aangepast, maar beide zullen duidelijk worden gecommuniceerd;
- Supporten: de balans tussen werk en privé moet besproken kunnen worden en er moet naar creatieve oplossingen voor problemen gezocht kunnen worden. Essentieel is om vrouwen gedurende de eerste jaren na de geboorte van kinderen gemotiveerd, geïnteresseerd en betrokken te houden;
- Netwerken: er is een vrouwennetwerk opgericht met als doelen:
 - stimuleren van onderlinge contacten
 - initiëren en onderhouden van een dynamisch netwerk dat talent signaleert, stimuleert en probeert te bevorderen en behouden
 - aanreiken van informatie en instrumenten voor optimale carrièreplanning

De naam van dit net werk is VENA, dit staat voor **V**rouwen binnen **E**rasmus **M**C, **N**etwerk voor **A**cademici. Ik zal me via dit netwerk de komende jaren met plezier

inzetten voor behoud van vrouwelijk talent en het bevorderen van de kracht van diversiteit in het Erasmus MC.

Natuurlijk moet het ook hier van 2 kanten komen, vrouwen met ambitie moeten zich proactief opstellen, hun ambities benoemen en hun kansen benutten. Bovengenoemde maatregelen kunnen hierbij dan een belangrijke rol spelen.

Als we ons hiervoor met z'n allen, mannen en vrouwen, inzetten, kunnen we de kracht van diversiteit in het Erasmus MC optimaal benutten en samen de groei en bloei van de wetenschap in Rotterdam bevorderen!

Dankwoord

Dames en Heren, hierbij ben ik aangekomen bij de afronding van deze rede over verval en enkele schone kanten daarvan. Ik voel mij bevoorrecht dat ik aan het dynamische Erasmus MC de kans heb gekregen om mijn wetenschappelijke ambities te verwezenlijken. Ik wil de Rector Magnificus, de Decaan, het College en de Raad van Bestuur, het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en het Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam hartelijk danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Graag wil ik dan een aantal mensen speciaal bedanken voor hun bijdrage in het onderzoek en voor geboden mogelijkheden. Ik ben me ervan bewust dat het moeilijk is om recht te doen aan alle mensen die hebben bijgedragen aan het huidige succes van ons werk, het is niet mogelijk volledig te zijn.

Vervolgens wil ik er nogmaals op wijzen dat niemand in dit vakgebied iets bereikt als hij of zij probeert het alleen te doen. Je moet het samen doen en dat is geen last maar een lust gebleken.

Dat geldt in de eerste plaats t.a.v. mijn medewerkers - post-docs, promovendi, analisten, stagiaires en studenten - in de prekliniek. Ik wil jullie allemaal vanaf deze plaats hartelijk bedanken voor jullie inzet. Het begeleiden van jonge onderzoekers is buitengewoon inspirerend. Bij de promotie van Joe Bugaj en Astrid Capello kon ik slechts als co-promotor fungeren. Dit jaar hoop ik de (mede)promotor te zijn van Suzanne Verwijnen, Monique de Visser, Flavio Forrer, Maarten ter Horst en Edgar Rolleman. Later zullen de promoties volgen van Ingrid Thuis, Rogier Schroeder en Stefan Pool. Dan wil ik graag noemen onze analisten Bert Bernard, Ria vd Berg, Magda Bijster en Marleen Melis, ze spelen een belangrijke rol in ons onderzoek en zorgen voor de continuïteit in de groep. Cristina Müller is tenslotte als postdoc een ware steunpilaar van onze research en spil van onze groep gebleken.

Andere medewerkers van de afdeling, met name Willem Bakker, Wout Breeman, Peter Kooij, Ambrosius Reijs, Roelf Valkema, Dik Kwekkeboom, maar ook de andere collega's die steeds klaar staan en stonden om mee te werken, mee te denken, problemen op te lossen of een luisterend oor te bieden: hartelijk dank. Willem, speciaal ook bedankt dat je samen met Jan ceremoniemeester van deze dag wilt zijn. De voorbereiding hiervan bleek al allergeenoglijkst, zoals altijd overigens wanneer ik iets samen met je onderneem.

Vervolgens wil ik mij richten tot een aantal mensen met een zeer belangrijke rol in mijn wetenschappelijke vorming, namelijk de hooggeleerde heren Hennemann en Krenning. Jorg en Eric, jullie hebben mij samen als promovendus bij de toenmalige afdeling Inwendige Geneeskunde III begeleid tijdens mijn eerste schreden op het wetenschappelijke pad. Die vorming is van grote waarde gebleken, ik pluk er tot op heden de vruchten van. Na mij periode op Inwendige brak de periode op de afdeling Nucleaire aan, een voor mij destijds volledig onbekend vakgebied. Ik heb er nooit spijt van gehad dat ik de uitnodiging van Eric om op zijn afdeling te komen werken met

beide handen heb aangegrepen. Eric, jouw voortvarendheid en enthousiasme werken zeer aanstekelijk. Ik heb het fantastisch gevonden dat je mij in het onderzoek altijd de volledige vrijheid hebt gegeven. Zonder jouw inzet en coaching zou het festijn vandaag niet hebben plaatsgevonden! Mijn hartelijke dank!

Ik wil nu, dames en heren even een uitstapje maken buiten de universiteit, om er daarna weer terug te komen. Met een veelheid aan mensen en groepen buiten Rotterdam zijn er belangrijke en intensieve samenwerkingscontacten ontstaan. Ik wil er een aantal noemen. In het buitenland bleken onmisbaar voor ons onderzoek:

Jack Erion in St Louis, VS, vanwege al zijn peptidensynthesewerk en de vele grondige discussies, Prof. Stanislas Pauwels, Prof. François Jamar en Stephan Walrand in Brussel, voor de samenwerking op het gebied van PET, therapie en dosimetrie, de vele discussiesessies en niet te vergeten het niet-aflatende werk aan de ontwikkeling van de Linoview. Prof. Helmut Mäcke in Bazel en Prof. Jean-Claude Reubi in Bern voor de intensieve samenwerking in SPIRIT- en COST-verband en Roger Schibli voor de samenwerking op het gebied van folaten. Theodosia Maina en Berthold Nock, voor hun vriendschap en tomeloze inzet.

Terug in Nederland is belangrijk de samenwerking binnen Radiochemie.nl en met name met de groep van de afdeling Nucleaire Geneeskunde in Nijmegen onder leiding van een trio van hoogleraren: de hooggeleerde heren Frans Corstens, Wim Oyen en Otto Boerman. We hebben nu samen 2 NKB-projecten en nieuwe samenwerkingsverbanden staan op stapel: laten we deze weg vooral blijven bewandelen.

Terug binnen het Erasmus MC zou ik willen noemen

- Prof. Theo Visser van de afdeling Inwendige Geneeskunde. Theo, je bent voor mij al meer dan 20 jaar een voorbeeld vanwege je grondige en creatieve research.
- Prof. Harrie Weinans van de afdeling Orthopedie, we hebben samen de NWO-subsidie voor de SPECT/CT binnengehaald, ik verwacht vele goede resultaten op deze unieke apparatuur, het begin bleek al succesvol en is naar ik hoop voorspellend voor het verdere verloop.
- samen met de Heelkunde, met name Casper van Eijck en Timo ten Hagen, hebben we al verschillende promovendi opgeleid. Ik ga voor een succesvol vervolg hiervan samen met jullie.
- Wyske van Weerden van de afdeling Urologie. Wyske, je hebt me veel geleerd op het gebied van het schrijven van subsidieaanvragen. Ik hoop dat we samen nog lang zo door kunnen gaan.
- Prof. Peter Sillevius Smitt van de afdeling Neurologie. Peter, bedankt voor de uitstekende samenwerking. Dit jaar hopen we samen 2 promovendi af te leveren, ik zou graag verder gaan op dit gezamenlijke traject.
- Hoewel niet direct een wetenschappelijk contact: collega's van het clusterbestuur van cluster 7, bedankt voor vele leerzame momenten.

Ik ga nu nog één belangrijke stap maken en die is in de richting van de mensen in de persoonlijke sfeer. Allereerst dank aan mijn ouders, die mij zo lang als ik mij kan herinneren hebben gesteund en geholpen. Jullie betrokken opvoeding, gecombineerd met jullie altijd klaarstaan voor anderen, wordt door mij zeer gewaardeerd. Ik ben heel blij dat jullie deze dag kunnen meemaken. Dat hadden we vorig jaar niet durven hopen; alle reden tot dankbaarheid.

Naast mijn ouders zijn er mijn schoonouders die ik graag wil bedanken voor alle geboden hulp in drukke tijden. Pa, bedankt voor uw toga, het is een eer om hem te dragen, extra speciaal is het dat u in deze toga vandaag precies 35 jaar geleden uw eigen oratie uitsprak.

Dan zijn er mijn 5 geliefde zusjes en hun gezinnen. Dames, jullie houden me altijd met beide benen op de grond. We kunnen elkaar soms flink de waarheid zeggen, maar het krediet naar elkaar verspelen we nooit: zussen door dik en dun! Ik hoop dat we nog vaak samen op pad zullen gaan.

Mijn laatste dankwoord gaat uit naar mijn MANNEN, Jan en de jongens. Er is een tijd geweest dat ik 1 grote man had en 3 kleinere, maar tegenwoordig ben ik in het trotse bezit van 4 kanjers, zowel in letterlijke als figuurlijke zin. Ik hoef hier niet te vertellen wat jullie voor mij betekenen en wat jullie voor me doen, dat weet iedereen allang! Jullie vormen ongetwijfeld mijn grootste drijfveer en bron van inspiratie!

Hiermee ben ik aan het eind gekomen van deze inaugurele rede. Ik dank u allen voor uw zeer gewaardeerde komst en aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Massoud, T. F. and Gambhir, S. S. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev*, 17: 545-580, 2003.
- ² Reubi, J. C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*, 24: 389-427, 2003.
- ³ Reubi, J. C., Macke, H. R., and Krenning, E. P. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1: 675-75S, 2005.
- ⁴ Krenning, E. P., Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Breeman, W. A., Kooij, P. P., Oei, H. Y., van Hagen, M., Postema, P. T., de Jong, M., Reubi, J. C., and et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*, 20: 716-731, 1993.
- ⁵ Krenning, E. P., Valkema, R., Kwekkeboom, D. J., de Herder, W. W., van Eijck, C. H., de Jong, M., Pauwels, S., and Reubi, J. C. Molecular imaging as in vivo molecular pathology for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1: 765-82S, 2005.
- ⁶ Kwekkeboom, D. J., Mueller-Brand, J., Paganelli, G., Anthony, L. B., Pauwels, S., Kvols, L. K., O'Dorisio T. M., Valkema, R., Bodei, L., Chinol, M., Maecke, H. R., and Krenning, E. P. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1: 62S-66S, 2005.
- ⁷ Teunissen, J. J., Kwekkeboom, D. J., de Jong, M., Esser, J. P., Valkema, R., and Krenning, E. P. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19: 595-616, 2005.
- ⁸ Valkema, R., Pauwels, S. A., Kvols, L. K., Kwekkeboom, D. J., Jamar, F., de Jong, M., Barone, R., Walrand, S., Kooij, P. P., Bakker, W. H., Lasher, J., and Krenning, E. P. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(o), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(o), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1: 83S-91S, 2005.
- ⁹ de Jong, M., Breeman, W. A., Bakker, W. H., Kooij, P. P., Bernard, B. F., Hofland, L. J., Visser, T. J., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Erion, J. L., Bugaj, J. E., Macke, H. R., and Krenning, E. P. Comparison of (111)In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res*, 58: 437-441, 1998.
- ¹⁰ de Jong, M., Breeman, W. A., Bernard, B. F., Bakker, W. H., Schaar, M., van Gameren, A., Bugaj, J. E., Erion, J., Schmidt, M., Srinivasan, A., and Krenning, E. P. [177Lu-DOTA(o), Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer*, 92: 628-633, 2001.
- ¹¹ Teunissen, J. J., Kwekkeboom, D. J., and Krenning, E. P. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTAo, Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol*, 22: 2724-2729, 2004.
- ¹² Bernard, B. F., Krenning, E. P., Breeman, W. A., Rolleman, E. J., Bakker, W. H., Visser, T. J., Macke, H., and de Jong, M. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake. *J Nucl Med*, 38: 1929-1933, 1997.
- ¹³ de Jong, M., Barone, R., Krenning, E., Bernard, B., Melis, M., Visser, T., Gekle, M., Willnow, T. E., Walrand, S., Jamar, F., and Pauwels, S. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption of (111)In-DTPA-octreotide. *J Nucl Med*, 46: 1696-1700, 2005.
- ¹⁴ de Jong, M., Rolleman, E. J., Bernard, B. F., Visser, T. J., Bakker, W. H., Breeman, W. A., and Krenning, E. P. Inhibition of renal uptake of indium-111-DTPA-octreotide in vivo. *J Nucl Med*, 37: 1388-1392, 1996.
- ¹⁵ De Jong, M., Valkema, R., Van Gameren, A., Van Boven, H., Bex, A., Van De Weyer, E. P., Burggraaf, J. D., Korner, M., Reubi, J. C., and Krenning, E. P. Inhomogeneous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [(111)In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med*, 45: 1168-1171, 2004.
- ¹⁶ Melis, M., Krenning, E. P., Bernard, B. F., Barone, R., Visser, T. J., and de Jong, M. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 1136-1143, 2005.

- ¹⁷ Rolleman, E. J., Forrer, F., Bernard, B., Bijster, M., Vermeij, M., Valkema, R., Krenning, E. P., and de Jong, M. Amifostine protects rat kidneys during peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA (o), Tyr (3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006.
- ¹⁸ Rolleman, E. J., Krenning, E. P., Van Gameren, A., Bernard, B. F., and De Jong, M. Uptake of [111In-DTPA]octreotide in the rat kidney is inhibited by colchicine and not by fructose. *J Nucl Med*, 45: 709-713, 2004.
- ¹⁹ Rolleman, E. J., Valkema, R., de Jong, M., Kooij, P. P., and Krenning, E. P. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 9-15, 2003.
- ²⁰ Verwijnen, S. M., Krenning, E. P., Valkema, R., Huijmans, J. G., and de Jong, M. Oral versus intravenous administration of lysine: equal effectiveness in reduction of renal uptake of [111In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med*, 46: 2057-2060, 2005.
- ²¹ Verwijnen, S. M., Sillevius Smith, P. A., Hoebe, R. C., Rabelink, M. J., Wiebe, L., Curiel, D. T., Hemminki, A., Krenning, E. P., and de Jong, M. Molecular imaging and treatment of malignant gliomas following adenoviral transfer of the herpes simplex virus-thymidine kinase gene and the somatostatin receptor subtype 2 gene. *Cancer Biother Radiopharm*, 19: 111-120, 2004.
- ²² Breeman, W. A., de Jong, M., Erion, J. L., Bugaj, J. E., Srinivasan, A., Bernard, B. F., Kwekkeboom, D. J., Visser, T. J., and Krenning, E. P. Preclinical comparison of (111)In-labeled DTPA- or DOTA-bombesin analogs for receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med*, 43: 1650-1656, 2002.
- ²³ Maina, T., Nock, B. A., Cordopatis, P., Bernard, B. F., Breeman, W. A., van Gameren, A., van den Berg, R., Reubi, J. C., Krenning, E. P., and de Jong, M. [(99m)Tc]Demotate 2 in the detection of sst(2)-positive tumours: a preclinical comparison with [(111)In]DOTA-tate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33: 831-840, 2006.
- ²⁴ Norenberg, J. P., Krenning, B. J., Konings, I. R., Kusewitt, D. F., Nayak, T. K., Anderson, T. L., de Jong, M., Garmestani, K., Brechbiel, M. W., and Kvols, L. K. 213Bi-[DOTA, Tyr3]octreotide peptide receptor radionuclide therapy of pancreatic tumors in a preclinical animal model. *Clin Cancer Res*, 12: 897-903, 2006.
- ²⁵ Wild, D., Schmitt, J. S., Ginj, M., Macke, H. R., Bernard, B. F., Krenning, E., De Jong, M., Wenger, S., and Reubi, J. C. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 1338-1347, 2003.
- ²⁶ de Jong, M., Bakker, W. H., Bernard, B. F., Valkema, R., Kwekkeboom, D. J., Reubi, J. C., Srinivasan, A., Schmidt, M., and Krenning, E. P. Preclinical and initial clinical evaluation of 111In-labeled nonsulfated CCK8 analog: a peptide for CCK-B receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med*, 40: 2081-2087, 1999.
- ²⁷ van Hagen, P. M., Breeman, W. A., Bernard, H. F., Schaar, M., Mooij, C. M., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Krenning, E. P., and de Jong, M. Evaluation of a radiolabelled cyclic DTPA-RGD analogue for tumour imaging and radionuclide therapy. *Int J Cancer*, 90: 186-198, 2000.
- ²⁸ van Hagen, P. M., Breeman, W. A., Reubi, J. C., Postema, P. T., van den Anker-Lugtenburg, P. J., Kwekkeboom, D. J., Laissue, J., Waser, B., Lamberts, S. W., Visser, T. J., and Krenning, E. P. Visualization of the thymus by substance P receptor scintigraphy in man. *Eur J Nucl Med*, 23: 1508-1513, 1996.
- ²⁹ Capello, A., Krenning, E. P., Bernard, B. F., Breeman, W. A., Erion, J. L., and de Jong, M. Anticancer activity of targeted proapoptotic peptides. *J Nucl Med*, 47: 122-129, 2006.
- ³⁰ de Visser, M., Janssen, P. J., Srinivasan, A., Reubi, J. C., Waser, B., Erion, J. L., Schmidt, M. A., Krenning, E. P., and de Jong, M. Stabilised 111In-labelled DTPA- and DOTA-conjugated neurotensin analogues for imaging and therapy of exocrine pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 1134-1139, 2003.
- ³¹ de Visser, M., van Weerden, W. M., de Ridder, C. M., Reneman, S., Melis, M., Krenning, E. P., and de Jong, M.

Androgen-dependent expression of the gastrin-releasing peptide receptor in human prostate tumor xenografts. *J Nucl Med*, 48: 88-93, 2007.

- ³² Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Kooij, P. P., Erion, J., Srinivasan, A., de Jong, M., Reubi, J. C., and Krenning, E. P. Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 27: 1312-1317, 2000.
- ³³ Muller, C., Schubiger, P. A., and Schibli, R. Synthesis and in vitro/in vivo evaluation of novel $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -folates. *Bioconjug Chem*, 17: 797-806, 2006.
- ³⁴ Onderzoekstalent op waarde geschat. Notitie Minister OCW. 2005.
- ³⁵ Kaandorp, C., J., E. Vrouwelijke hoogleraren in de geneeskunde anno 2003: aanstelling, taakvervulling en gezinsleven. *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149: 815-20, 2005.
- ³⁶ Wenneras, C., and Wold, A. Nepotism and sexism in peer-review. *Nature*, 387: 341-343, 1997.
- ³⁷ Paludi, M.A., and Bauer, W.D. Goldberg Revisited: What's in an Author's Name. *Sex Roles*, 9: 387-390, 1983.
- ³⁸ Onderzoek onderzocht. Bibliometrische analyse van het onderzoek van de universitair medische centra. 2004.
- ³⁹ Van den Brink, M., en Brouns, M. Gender and excellence. Een landelijk onderzoek naar benoemingsprocedures van hoogleraren. Onderzoek in opdracht van het Ministerie van OCW. 2006.

Websites (bronnen en interessant om verder te lezen)

www.nucleairegeneeskunde.nl

www.prtrt.nl

www.erasmusmc.nl

www.lnvh.nl

www2.eur.nl/fgg/sbd

www.nvng.nl

www.wikipedia.org

www.belgatom.com

www.nrg-nl.com

www.erasmusmc.nl/amie

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 97-8907790-63-78

